

ORIGINAL

Revisión Sistemática de la relación entre el dolor por infección herpes zóster y la calidad de vida de los sujetos que viven en la comunidad

Systematic review of the relationship between pain due to herpes zoster infection and the quality of life of subjects living in the community

Fátima Madrona Marcos¹ , **Antonio Moya Moya²**, **Loreto Tárraga Marcos³**, **Jose Ignacio Ramirez-Manent^{4,5,6}** , **Pilar Tomás-Gil^{6,7}** , **Pere Riutord Sbert^{6,7}** , **Pedro J. Tarraga López⁸** 

1. Urgencias Hospital General de Albacete

2. Endocrinología Hospital General de Villarrobledo.

3. Enfermería Hospital General Almansa.

4. Profesor medicina Universidad Islas Baleares.

5. IdisBa (Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears). España.

6. ADEMA-SALUD Grupo de IUNICS, Universidad de las Islas Baleares, Palma, España.

7. Escuela Universitaria ADEMA. Palma de Mallorca. España.

8. Profesor Medicina Universidad de Castilla la Mancha

Corresponding author

José Ignacio Ramírez-Manent

E-mail: jignacioramirez@telefonica.net

Received: 5 - II - 2023

Accepted: 6 - IV - 2023

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.119

Resumen

La prevalencia de la infección por herpes zóster se encuentra en aumento, en parte debido al envejecimiento de la población más vulnerable a la misma, ancianos.

Este hecho, sumado a las diversas modificaciones inmunológicas que determinan la manifestación de esta enfermedad, obligan a detectar y analizar los elementos que intervienen en la fisiopatología del dolor producido por herpes, así como la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas necesarias para el control de este.

Así pues, esta revisión sistemática, cuyo objetivo principal es conocer la relación existente entre dolor producido tras la infección por herpes zóster y el empeoramiento en la calidad de vida de los sujetos que presentan este diagnóstico para poder establecer aquellos síntomas de alarma que perpetúan dicho dolor.

Palabras clave: Dolor, Neuralgia Postherpética, Calidad de Vida, Alodinia, Polifarmacia.

Summary

The prevalence of herpes zoster infection is increasing, in partly due to the aging of the population most vulnerable to it, the elderly.

This fact, added to the various immunological modifications that determine the manifestation of this disease, make it necessary to detect and analyze the elements that intervene in the pathophysiology of pain caused by herpes, as well as the need to find therapeutic alternatives necessary for its control.

Thus, this systematic review, whose main objective is to know the relationship between pain produced after infection by herpes zoster and the deterioration in the quality of life of subjects with this diagnosis in order to establish those alarm symptoms that perpetuate said pain.

Key words: Pain, Postherpetic Neuralgia, Quality of Life, Allodynia, Polypharmacy.

Introducción

Atención Primaria supone el ámbito asistencial destacado y predominante donde se detectarán casos de infección por herpes zóster (HZ). El primer contacto del ser humano con el virus varicela zóster, se produce habitualmente durante la infancia, manifestando las lesiones cutáneas generalizadas que se inician siendo máculas, posteriormente se convierten en pápulas y finalizan siendo vesículas con morfología costrosa, en progresiva resolución. La característica fundamental de esta primoinfección es que permite que el virus permanezca acantonado en el sistema nervioso, es decir, permanece en un ganglio espinal (dorsal en su mayoría) o en un ganglio de los nervios de los pares craneales, habitualmente en el ganglio de Gasser o ganglio geniculado, dotando de mayor virulencia o gravedad esta segunda reactivación¹. No obstante, no son las lesiones cutáneas las principales manifestaciones de esta patología, si no el dolor su síntoma predominante y más incapacitante en muchos casos. La incidencia de HZ en la población española es de 2,1 a 5,5/1.000 habitantes año². En Europa es difícil concretar su prevalencia por la creciente diversidad de estudios y su deficiencia, sin embargo, cabe esperar una incidencia comparable a la española, y lo que es más llamativo aún, su aumento con la edad y el envejecimiento poblacional, de forma que en sujetos con edades superiores a 50 años, represente 7-8/1.000 casos, incrementándose a 10/1.000 casos a partir de los 80 años². Los síntomas de la infección por varicela zóster se dividen en 3 fases: **1. Fase prodrómica:** Pueden aparecer síntomas sistémicos como mal estar general, mialgias o fiebre, así como un dolor urente, alodinia o hiperalgesia del dermatoma afecto donde se producirá el posterior desarrollo de las lesiones cutáneas. Esta fase corresponde desde 2, 3 días hasta semanas previas a la aparición de las lesiones cutáneas. **2. Fase eruptiva:** Como su nombre indica, corresponde a la presencia de lesiones papulosas eritematosas agrupadas que evolucionan a vesículas sobre una base eritematosa, finalizando en su evolución a costra al cabo de 3-10 días desde su inicio. Dicha distribución corresponde a la región de neuronas sensitivas del nervio donde se ha replicado el virus. De forma habitual y en sujetos inmunocompetentes, se afecta un único dermatoma, siendo los más involucrados y en este orden descendente: torácicos (53%), cervical (20%) y trigémino (15%). Lo más habitual es que afecte a un único dermatoma y no cruce la línea media. **3. Fase crónica:** Es la fase caracterizada por la presencia de dolor persistente tras 4 semanas desde el inicio del cuadro, acompañando al dolor, las parestesias, disestesias y cualquier otra sintomatología que afecte a la calidad de vida del sujeto y sea la causante del síndrome denominado neuralgia postherpética (NPH, siglas en español) persistiendo dichos síntomas durante meses o años tras la desaparición de las

lesiones³. La neuralgia postherpética es la complicación más frecuente del HZ y supone un daño neurológico secundario a una respuesta inflamatoria inducida por la replicación viral en el interior del nervio. Su prevalencia supone el 20% de los pacientes con HZ, especialmente aquellos con más de 50 años en el momento de la primoinfección o reactivación. La definición más pragmática es la de dolor tipo ardor o descarga eléctrica en una distribución dermatómica mantenida durante al menos 90 días desde la aparición de las lesiones cutáneas⁴. Los factores de riesgo descritos de estas neuralgias son diversos, entre los cuales se encuentran, edad avanzada, erupción cutánea grave, dolor agudo intenso durante la fase prodrómica o activa, compromiso oftálmico, inmunosupresión o enfermedades crónicas como diabetes mellitus y lupus. Debido a las características de esta neuralgia, supone una merma considerable en la calidad de vida, con consecuencias físicas y psicológicas para el sujeto que lo padece⁵. De esta forma, es considerada una enfermedad crónica relevante por la predilección de afectación por los pacientes con edades superiores de 50 años, por las características de cronicidad del síndrome, desde 6 meses hasta años después de la manifestación inicial y por la variedad de síntomas del dolor neuropático postherpético que dificulta el tratamiento con analgésicos disponibles y aumenta la morbilidad de los pacientes que se ven obligados incluso, a ser valorados en unidades del dolor para poder alcanzar un alivio sintomático⁶. El mecanismo a partir del cual, el virus es capaz de dañar el sistema nervioso, incluye su replicación en el ganglio dorsal que se localice inicialmente, y su posterior migración a través del sistema nervioso periférico, alcanzando así las raíces espinales dorsales que en su mayoría afecta. La participación de sustancias nociceptivas así como los mecanismos inflamatorios involucrados en esta patogenia son los causantes principales del daño neurológico, en algunos casos irreversible que produce el herpes zóster⁷. En el sistema nervioso periférico el virus se manifiesta produciendo el típico exantema y posteriores vesículas como muestra de la inflamación de los tejidos y las células epiteliales. En la región medular, a nivel de los cordones espinales, el virus afecta a las células gliales manifestando distintas respuestas, por un lado, la activación de Nociceptores tipo C como causantes de la neuralgia postherpética; por otro lado, las distintas respuestas somatosensoriales que producen cambios asociados al desarrollo de neuralgias postherpéticas⁸. Este complejo entramado de manifestaciones clínicas diversas, complicaciones fisiopatológicas que influyen en distintos niveles de la esfera psico-social del paciente y la dificultad en el control y tratamiento de las distintas presentaciones del dolor asociado a la infección por herpes zóster, nos acomete en la necesidad de aunar toda aquella literatura relacionado con estos elementos. El objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre la

infección por herpes zóster y su principal manifestación el dolor, con la afectación en la calidad de vida de los pacientes, ya sea a través de manifestaciones psicológicas (ansiedad y depresión), como físicas (dolor persistente, alodinia, dolor urente prolongado) mediante la consideración de la literatura presente hasta la fecha actual (septiembre 2022). Con ello se pretende: 1. Examinar con exactitud la vinculación existente entre ambos conceptos, así como las características comunes y distintas que los definen. 2. Indagar en la relación e influencia que representa el conjunto de síntomas (objetivos y subjetivos), todos ellos relevantes que se incluyen en el término neuralgia postherpética, en los ámbitos físicos y psicológicos del paciente con infección por herpes zóster. 3. A partir de la integración de dichos términos, detectar las áreas necesarias de mayor investigación que permitan llevar a cabo futuras investigaciones relacionadas.

Material y Métodos

Criterios de Inclusión:

- Textos completos escritos en inglés y castellano.
- Localización revisión: Europa, Asia, América del Sur, Australia y Estados Unidos.
- Estudios incluidos entre 01/01/1995 y 01/09/2022.
- Esta revisión incluye estudios descriptivos transversales, estudios analíticos observacionales de casos y controles y cohortes (retrospectivos y prospectivos). También se incluyen revisiones bibliográficas que recopilan la información más relevante en este campo de la ciencia y cartas al editor que analizan aspectos de estudios publicados recientemente e incluidos en esta revisión.
- Estudios que incluyeron la asociación entre infección por herpes zóster y neuralgia, psicología y dolor, situación funcional y alodinia en sujetos que presentan o han presentado infección por herpes zóster.
- Se incluye solo aquellas búsquedas sobre las bases de datos a nivel de texto principal/completo.

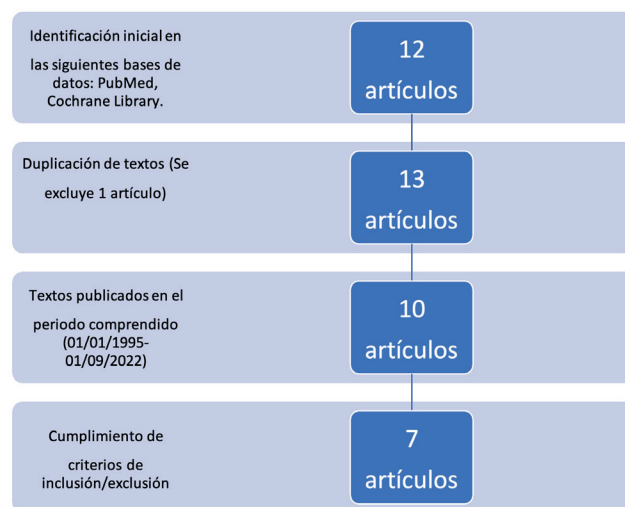
Criterios de Exclusión:

- Estudios que incluyan sujetos inmunodeprimidos (neoplasias activas, uso crónico de glucocorticoides, enfermedades inmunes en estadios avanzados).
- Estudios que incluyan sujetos con patologías psiquiátricas o neurológicas, que influyan en el consumo de fármacos o drogas (antidepresivos, benzodiazepinas o abuso de analgésicos de forma crónica). Búsqueda en la literatura.

La presente revisión sistemática se ha llevado a cabo durante los meses de julio de 2022 a septiembre de 2022. Las principales bases de datos empleadas fueron PubMed y Cochrane Library. Las búsquedas bibliográficas se llevaron a cabo en PubMed utilizando la combinación de los siguientes términos MeSH: "Herpes Zoster/therapy"

y "Neuralgia/psychology". La búsqueda comenzó acotada a texto completo obteniendo 12 artículos. Se excluyeron aquellos que se encontraban duplicados¹.

A continuación se limitó la revisión a aquellos estudios que habían sido publicados en el periodo estipulado en los criterios de inclusión, incluyendo 10 artículos, eliminando 3 porque incluían sujetos en tratamiento glucocorticoide (uno de los criterios de exclusión) y otro incluía pacientes con enfermedades digestivas autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal). Selección de estudios Con la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión se obtienen 7 artículos en esta revisión bibliográfica sobre herpes zóster y neuralgia.



Resultados

En el global de los 7 estudios incluidos en esta revisión bibliográfica, 3 corresponden a estudio de cohortes observacionales, prospectivo en todos ellos, 2 cartas al editor, 1 estudio descriptivo transversal y 1 revisión bibliográfica (Tabla I).

Discusión

El principal objetivo de esta revisión sistemática, a pesar de su corta extensión, se observa en la relación bidireccional que presentan el dolor producido durante la infección por herpes-zóster, incluyendo en este término el dolor que persiste transcurrida la fase aguda o eruptiva, y el empeoramiento o repercusión en la calidad de vida de los sujetos de la muestra, de forma que a mayor intensidad del dolor, peores puntuaciones obtenidas en los distintos cuestionarios relacionados con la calidad de vida, los cuales incluyen, factores psicológicos, sociales y hábitos diarios, que sufren una merma considerable en estos pacientes.

Tabla I: Características principales de los estudios incluidos.

Primer Autor	Año publicación	Periodo de seguimiento	Características muestra	Material y Métodos	Resultados
Sybble	2018	6 meses	Edad: Grupo Control: 55.6±13.0 DE Grupo Casos: 55.1±16.0 DE Sexo (Φ/σ): Grupo Control: 13/7 Grupo Casos 46/28	Las pruebas sensoriales cuantitativas se el protocolo desarrollado por el German Research Red de Dolor Neuropático (DFNS) Inventario de Dolor y Síntomas Neuropáticos (NPSI) Índice de Discapacidad del Dolor (PDI), Encuesta de Salud de Forma Corta (SF-36), y la escala de estado de Spielberger Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), respectivamente.	Hiperestesia mecánica y/o alodinia combinada con modificaciones en receptores de detección térmica, podría predecir el desarrollo de NPH. Déficit en ámbitos físicos, calidad de vida o síntomas ansiosos actúan como factores de riesgo en el dolor persistente asociado a NPH.
Drolet	2010	6 meses	Edad: 65.4± 10.8 DE Sexo (σ): 109 (41.8 %)	Zoster Brief Pain Inventory (cuestionario de valoración intensidad del dolor producido tras 24 horas de aparición de lesiones) EuroQol EQ-5D (cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud).	El herpes zóster agudo afectó significativamente la calidad de vida y la situación funcional de los sujetos. La calidad del sueño, estado de ánimo, el disfrute de actividades y situación laboral fueron los ámbitos más afectados.
Johnson	2010			Existen dos cuestionarios específicos para evaluar el dolor y el disconfort asociados a HZ y NPH: Zoster Brief Pain Inventory y Zoster Impact Questionnaire.	La alodinia está presente en ≥70% de los pacientes y suele ser considerado como el más angustioso y debilitante componente NPH. Existe una correlación positiva entre el aumento de la intensidad del dolor y el alcance del impacto negativo en la calidad de vida relacionada con enfermedad. Pacientes con NPH presentan con más frecuencia ansiedad, depresión, dificultad en la concentración, polifarmacia y conductas suicidas relacionadas con esta patología.
Cañada-Merino	2009	Cartas al Editor		Ventajas vacunación frente a herpes zóster	Vacunación necesaria porque protege a sujetos mayores de la infección y su afectación a la calidad de vida. Indicaciones: inmunización individuos sanos >50 años, y sujetos con patologías crónicas (diabetes mellitus, asma, EPOC, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática o enfermedad renal). Al tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados está contraindicada en embarazo e inmunocomprometidos
Oster	2005	Encuesta/ Transversal	Edad 77.0 ± 7.2 DE Sexo Φ 59.2 σ 39.5	Intensidad de dolor: Brief Pain Inventory Interferencia calidad de vida: Brief Pain Inventory Cuestionario de calidad de vida relacionada con estado de salud: EuroQol EQ-5D Consumo de fármacos para control del dolor neuropático en la semana previa: tipo de medicación	51% sujetos de la muestra había consultado al menos en una ocasión por dolor relacionado con el diagnóstico de herpes zóster con su médico, durante el último mes. 50% sujetos había consumido medicación para el control del dolor neuropático en semana previa, siendo mayoritarios opioides (58%), antiepilépticos (46%), y antidepresivos (35%). 40% sujetos refirió que el dolor interfería de forma moderada-severamente en sus actividades diarias, 45% informó que el dolor influía de forma severa en su estado de ánimo.

Primer Autor	Año publicación	Periodo de seguimiento	Características muestra	Material y Métodos	Resultados
Hampton	2005	Cartas al Editor		Características/Factores de riesgo del dolor neuropático postherpético	La intensidad del dolor en la fase aguda predice la aparición de dolor neuropático posteriormente. Sujetos con dolor neuropático presentan un daño directo sobre los nervios periféricos según localización del herpes, en comparación con aquellos que no desarrollan dolor neuropático, pero si vesículas. 40% sujetos que no reciben tratamiento antiviral en la fase aguda desarrollan dolor.
Coplan	2004	6 meses	Edad: 70.6± 2.3 DE Sexo: Φ 63% σ 37%	Características del dolor (prurito, alodinia, intensidad...), interferencia del dolor en actividades diarias: Zoster Brief Pain Inventory (modificación del cuestionario Brief Pain Inventory para dolor y lesiones de herpes zóster). Afectación de múltiples dominios (mental, social, económico) por dolor: The McGill Pain Questionnaire. Influencia del dolor en calidad de vida: EuroQoL.	De forma proporcional, a medida que severas eran las puntuaciones en la valoración del dolor, empeoraba la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, de forma significativa (p<0.005). El uso de un cuestionario adaptado a la valoración del dolor por herpes (ej. Zoster Brief Pain) es una herramienta con validez adecuada, especialmente cuantos peores son las puntuaciones (mayor intensidad del dolor).

Los factores de riesgo involucrados en el desarrollo del dolor persistente, el denominado dolor postherpético o dolor neuropático, descritos en esta revisión, y por tanto, necesarios para su detección precoz por parte del personal médico son:

- A mayor intensidad del dolor presente durante la fase aguda, es decir, aquella donde la manifestación principal son las lesiones cutáneas vesiculosas, mayor riesgo de desarrollar neuralgia postherpética. Esta relación se observa en la literatura en otros estudios (Katz et al., 2004)¹⁶.
- Alodinia, es decir, la percepción anormal del dolor, ante un estímulo, generalmente táctil o térmico, que, en condiciones de ausencia de alodinia, es indoloro; representa el síntoma más frecuente e incapacitante en todos los descritos en la neuralgia postherpética¹⁷. Esto supone una vía de detección precoz de aquellos sujetos con infección por herpes zóster cuyo riesgo de desarrollar empeoramiento en la calidad de vida sea mayor.
- La presencia concomitante de ansiedad, depresión, edad, conductas suicidas, polifarmacia (≥ 5 fármacos), dificultad en la concentración, constituyen la base fisiopatológica para perpetuar, y por tanto, presentan dificultad en el manejo terapéutico de la neuralgia postherpética¹⁸. Estos hallazgos se encuentran en concordancia con lo ya descrito previamente en la literatura^{19,20}), los cuales observaron síntomas de ansiedad, depresión y conductas suicidas en aquellos sujetos con mayor intensidad del dolor postherpético y peores tasas de respuesta al tratamiento médico.

- Respecto al consumo de fármacos, el 50% de las personas que presentan una infección por herpes zóster tomarán alguna medicación relacionada para el control del dolor, en la última semana. Hallazgos en concordancia con estudios previos tales como Dworkin et al²¹ y Kost et al²².

La fortaleza de esta revisión radica en la inclusión de estudios realizados sobre población comunitaria, a través de los cuales podamos obtener conclusiones y hallazgos semejantes a los que alcanzaríamos si estudiásemos una cohorte de individuos pertenecientes a la población general.

La principal debilidad de esta revisión radica en la existencia de múltiples factores involucrados en la fisiopatología del dolor, y en este caso, de la neuralgia post-herpética, que pueden actuar en algunos casos como elementos de confusión, tal es el caso, del consumo de fármacos analgésicos que en unos estudios se consideraba como criterio de exclusión, pero en otros no, y que conlleva una diversidad en los resultados observados y que han de tomarse con cautela.

De los resultados del estudio se pueden obtener las siguientes utilidades:

En primer lugar la importancia de detectar aquellos síntomas objetivos o subjetivos que presenten los pacientes en el momento del diagnóstico de la infección herpética para poder incluir a estos pacientes en un tratamiento terapéutico más intensivo desde el inicio, por ejemplo, con el comienzo de tratamiento con

fármacos más óptimos o favorecedores del control de la sintomatología, por ejemplo, amitriptilina, en comparación con el uso exclusivo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En segundo lugar, ya que el cribado de estos síntomas favorecedores de neuralgia postherpética es difícil, podría incluirse el uso de aquellos cuestionarios adaptados y que han demostrado validez para considerar de forma exitosa a esta población, por ejemplo el cuestionario Zoster Brief Pain.

En último lugar, la atención del dolor debe considerarse de forma multidimensional, intentando la inclusión de elementos psicológicos y sociales, necesarios para el adecuado abordaje sanitario de esta patología cada vez más frecuente.

Bibliografía

- Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022 Jan 19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683.
- Mareque M, Oyagüez I, Morano R, Casado MA. Systematic review of the evidence on the epidemiology of herpes zoster: incidence in the general population and specific subpopulations in Spain. *Public Health*. febrero de 2019;167:136-46.
- Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 15 de noviembre de 2017;96(10):656-63.
- Gross GE, Eisert L, Doerr HW, Fickenscher H, Knuf M, Maier P, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. enero de 2020;18(1):55-78
- Volpi A, Gatti A, Serafini G, Costa B, Suligoi B, Pica F et al. Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *J Clin Virol*. 2007 Apr;38(4):275-9. doi: 10.1016/j.jcv.2007.01.010. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17339131.
- Goßrau G. Postzosterneuralgie [Postherpetic neuralgia]. *Nervenarzt*. 2015 Feb;86(2):219-28; quiz 229-30. German. doi: 10.1007/s00115-014-4233-1. PMID: 25659844.
- Oaklander AL. The pathology of shingles: Head and Campbell's 1900 monograph. *Arch Neurol*. 1999 Oct;56(10):1292-4. doi: 10.1001/archneur.56.10.1292. PMID: 10520948.
- Petersen KL, Rice FL, Farhadi M, Reda H, Rowbotham MC. Natural history of cutaneous innervation following herpes zoster. *PAIN* 2010;150: 75-82.
- Kramer S, Baeumlner P, Geber C, Fleckenstein J, Simang M, Haas L et al. Somatosensory profiles in acute herpes zoster and predictors of postherpetic neuralgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):882-894. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001467. PMID: 30585985.
- Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ*. 2010 Nov 9;182(16):1731-6. doi: 10.1503/cmaj.091711. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921251; PMCID: PMC2972323.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*. 2010 Jun 21;8:37. doi: 10.1186/1741-

Conclusiones

- Dolor persistente tras infección por herpes zóster (Neuralgia Post-Herpética) está relacionada de forma inversamente proporcional con la calidad de vida, de forma que, a mayor intensidad del dolor, peor es la calidad de vida de los sujetos de la muestra.
- La alodinia representa el síntoma más frecuente e incapacitante en los sujetos que presentan Neuralgia Post-Herpética.
- La concordancia de elementos diversos, tales como ansiedad, depresión, conductas suicidas, en el ámbito psicológico, así como dificultad para realizar actividades diarias básicas, dificultad para concentración en el ámbito social, presentan más riesgo de desarrollar neuralgia postherpética y con mayor intensidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

7015-8-37. PMID: 20565946; PMCID: PMC2905321.

12. Cañada-Merino JL. Herpes Zóster y Neuralgia Post Herpética: Ventajas de la vacunación. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(Suppl.1): 19-21

13. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain*. 2005 Jun;6(6):356-63. doi: 10.1016/j.jpain.2005.01.359. PMID: 15943957.

14. Hampton T. When shingles wanes but pain does not: researchers target chronic postherpetic neuralgia. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2459-60. doi: 10.1001/jama.293.20.2459. PMID: 15914732.

15. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials adaptation of the Brief Pain Inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.

16. Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis*. 1 de agosto de 2004;39(3):342-8.

17. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-35.

18. Schlereth T, Heiland A, Breimhorst M, Fe' chir M, Kern U, Magerl W, Birklein F. Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain* 2015;19:193-201.

19. Dworkin RH, Gnann JW, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. enero de 2008;9(1 Suppl 1):S37-44.

20. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJM, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract*. octubre de 2002;19(5):471-5.

21. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008 Jan;9(1 Suppl 1):S37-44. doi: 10.1016/j.jpain.2007.10.008. PMID: 18166464.

22. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*. 4 de julio de 1996;335(1):32-42.